原　著

オセルタミビルの有効性と影響因子
―年齢，ウイルス型，投与開始時期について―

[1)]日本臨床内科医会，[2)]国立病院九州医療センター
河合　直樹[1)]　岩城　紀男[1)]　川島　　崇[1)]　佐藤　家隆[1)]
土本　泰三[1)]　重松　　武[1)]　近藤　邦夫[1)]　前田　哲也[1)]
廣津　伸夫[1)]　国島　　修[1)]　柏木征三郎[2)]

（平成 14 年 12 月 2 日受付）
（平成 15 年 2 月 18 日受理）

Key words：　influenza, neuraminidase inhibitor, oseltamivir

要　旨

インフルエンザに対する oseltamivir の有効性について，患者年齢，インフルエンザウイルスの型および投与開始時期との関係を 2001～2002 年流行期に，インターネットを利用した全国調査により検討した．

対象は迅速診断でインフルエンザと診断され oseltamivir が投与された 44 医療機関 779 例（年齢 5 カ月～85 歳）で，年齢層別（6 歳以下，7～15 歳，16～64 歳，65 歳以上）の最高体温と発熱期間（37.5℃以上）を検討するとともに，年齢層別，ウイルス型（A，B 型）別，発症から投薬開始までの経過時間別に oseltamivir 投与後解熱するまでの時間を検討し，投薬後 24, 48, 72 時間後における解熱症例の比率を求めた．

結果は最高体温は年齢が低いほど有意に高く，発熱期間は 6 歳以下群（2.57±0.95 日）では 65 歳以上群（2.18±0.93 日）よりも有意に長かったが（$p<0.05$），その他の各年齢層間では有意差はみられなかった．oseltamivir 投与後 24 時間の時点で解熱症例比率は 6 歳以下群（28.4%）では 16～64 歳群（44.0%）よりも有意に低かったが，48 時間，72 時間後の解熱症例比率は各年齢層間で有意差がみられなかった．この 24, 48, 72 時間後の解熱症例比率は A 型，B 型間では有意差がなかった．oseltamivir は発症後 48 時間以内に投与開始すれば，49 時間以降に投与開始するよりも，投与 48，72 時間後の解熱症例比率は高いが，さらに発症後 25～48 時間で投与開始するよりも，発症 24 時間以内に投与開始する方が投与 24, 48 時間後の解熱症例比率が有意に高く，有効性が高いと考えられた．

結論として oseltamivir の有効性に対して，A 型，B 型による有意な差はなく，年齢による差異も比較的少ないが，発症早期の投与が有用性を増すと考えられた．

〔感染症誌　77：423～429，2003〕

別刷請求先：（〒101-0062）東京都千代田区神田駿河台
2―5　東京都医師会館 3F
日本臨床内科医会　　河合　直樹

平成15年 6 月20日

序 文

最近, 迅速診断法の発達[1)~3)]により外来におけるインフルエンザの確定診断がほぼ可能になり，かつインフルエンザと診断された症例における抗インフルエンザ薬の投与が一般的になりつつある[4)5)]．日本では 2001～2002 年シーズンは経口ノイラミニダーゼ阻害剤である oseltamivir を保険診療で使用することが可能になっていた．この oseltamivir は既に成人例において，インフルエンザの予防や，実験的あるいは臨床的治療において有効であることが報告されている[4)6)~10)]．しかしインフルエンザに対する oseltamivir の有効性に関する全年齢層における検討はまだ少なく，特に多数例において患者年齢，ウイルス型，投与開始時期と関連させた検討はまだあまり多くない．

本研究では最近利用が可能になり，短期間に大量データを収集解析できるインターネットデータベースを利用し[12)]，インフルエンザ症例について oseltamivir の有効性と患者年齢，ウイルス型（A 型，B 型），投与開始時期との関係について検討した．

対象と方法

1．対象

2001 年 11 月 1 日から 2002 年 4 月末までに日本全国の 50 医療機関の外来を受診し, インフルエンザが疑われて迅速診断法が実施され，5 月 31 日までにインターネット経由でデータベースに登録されたのは 1,508 名，男 765 名，女 743 名，年齢 5 カ月～88 歳（平均 25.1 歳）であった．このうち迅速診断陽性で oseltamivir が投与された 779 例（44 医療機関を受診），男 382 例，女 397 例，年齢 5 カ月～85 歳（平均 24.6 歳）を本研究の対象とした．

2．データの登録法

データベースは岐阜市医師会のセキュリティルームに設置してあるインターネットサーバー内に構築した SQL（Structured Query Language）データベースを利用した[12)13)]．このデータベースにはあらかじめ登録された医師か日本臨床医会秘書だけが，毎回アクセス時に ID，パスワードで認証許可を受けた上で，インターネット経由によりデータを入力できるように設定した．そして研究参加医師は自分自身で直接データベースにデータを入力するか, FAX で学会秘書にデータを送って秘書がデータを代行入力するか，いずれかの方法を選択できるようにした．

データベースへの登録項目[13)]のうち本研究で検討したのは，年齢，最高体温（インフルエンザ期間中で最も高い体温），37.5℃ 以上の発熱期間，迅速診断結果, 発症から oseltamivir 投与開始までの経過時間（24 時間以内，24 時間超 48 時間以内，48 時間超に分類し，以下 24 時間以内，25～48 時間，49 時間以降と表す）と，同薬投与開始後完全に解熱するまでの経過時間（24 時間以内，24 時間超 48 時間以内, 48 時間超 72 時間以内, 72 時間超に分類）である．このうち，oseltamivir 投与後解熱するまでの経過時間については，上記の年齢層別，インフルエンザウイルスの A 型・B 型別，発症から投薬開始までの経過時間別の各群において投与後 24 時間，48 時間，72 時間後の各時点において「解熱していた症例/各群の症例数」の比を解熱症例比率として求めた. またこの他に性別, シーズン前のインフルエンザワクチン接種の有無と接種回数等の背景因子も調査した．

3．迅速診断法と薬剤投与

迅速診断法にはラピッドビューインフルエンザ A/B, キャピリア FluA, B, インフル A・B クイック「生研」, インフルエンザ OIA のいずれかのキットを用い，咽頭ぬぐい液，鼻腔ぬぐい液，鼻吸引液のいずれかの採取検体にて陽性反応が得られた症例を対象とした．

Oseltamivir の投与量は成人および体重 37.5kg 以上の小児では 1 回 75mg を 1 日 2 回，また 37.5 kg 未満の小児では 1 回 2mg/kg を 1 日 2 回とした．この 37.5kg 未満の小児ではカプセル剤から散剤を作成し，原則として患者または家族に同薬の効果と安全性を説明し，了解を得て使用した．同薬の投与期間は原則として 5 日間としたが，解熱後は 5 日以内でも投与終了可とした．

4．統計解析

年齢層別（6 歳以下，7～15 歳，16～64 歳，65 歳以上）に，最高体温，発熱期間の平均±標準偏

Table 1 Base-line characteristics of the study subjects

	No of Cases	Age (yrs)	Sex		No of Vaccination				Type of Influenza diagnosed by Rapid Test			
		Mean ± SD	Male	Female	0	1	2	unknown	A	B	A or B	A and B
Oseltamivir												
Age ≦ 6 yr	117	3.6 ± 1.8 (5mo-6yr)	64	53	105	3	7	2	60	20	35	2
7-15 yr	222	11.7 ± 2.5	115	107	200	6	8	8	64	77	77	4
16-64 yr	410	34.1 ± 11.8	195	215	368	11	4	27	254	40	112	4
65 yr ≦	30	70.8 ± 6.1	8	22	20	6	1	3	18	5	7	0
Total	779	24.6 ± 17.9 (65-85yrs)	382	397	693	26	20	40	396	142	231	10

Table 2 Highest body temperature and duration of fever in each age group

	Highest Body Temperature (℃)	Duration of Fever (Day)
Oseltamivir		
Age ≦ 6 yr	39.4 ± 0.64	2.57 ± 0.95
7-15 yr	39.0 ± 0.66	2.38 ± 0.94
16-64 yr	38.8 ± 0.85	2.44 ± 1.02
65 yr ≦	38.4 ± 0.64	2.18 ± 0.93
Total	38.9 ± 0.70	2.43 ± 0.98

＊ p<0.05 ＊＊ p<0.01 ＊＊＊ p<0.001

差を求め，Student 's T 検定を用いて各群間の平均値の有意差検定を行った．

また上記年齢層別，インフルエンザウイルスのA 型・B 型別，発症から投薬開始までの経過時間別の各群における oseltamivir 投与開始後 24 時間，48 時間，72 時間後の各時点における解熱症例比率の比較にはカイ 2 乗検定を用いた．なお両検定において危険率 5% 未満を有意とした．

成　績

1．患者背景

対象 779 例の背景を Table 1 に示す．このうちインフルエンザシーズン前のワクチン接種状況は，非接種が 693 例，1 回接種が 26 例，2 回接種が 20 例，不明が 40 例であった．また迅速診断の結果では A 型 396 例，B 型 142 例，A または B 型 231 例（ラピッドビューインフルエンザ，インフルエンザ OIA によるもの），A および B 型 10 例であり，7～15 歳では A 型よりも B 型の方が多かったが，それ以外の年齢層では B 型よりも A 型の方が多かった．なお oseltamivir の副作用は 779 例中 15 例（1.9%）にみられ，その内訳として記載があったのは，嘔気・嘔吐 5 例，下痢 3 例，発疹 2 例，動悸 1 例であった．

2．患者年齢と発熱期間，投薬後の解熱症例比率との関係

各年齢層別の検討では，最高体温は年齢が低くなるにつれて有意に高くなり，各年齢群間に有意差が認められた．最高体温の平均（±標準偏差）は最も低い 65 歳以上では 38.4（±0.64）℃であるのに対して最も高い 6 歳以下では 39.4（±0.64）℃あって両群間では 1℃ の有意な差（$p<0.001$）がみられた．インフルエンザ経過中の発熱期間は 6 歳以下では 65 歳以上よりも有意に長かった（Table 2）．

各年齢層における oseltamivir 投与後 24 時間，48 時間，72 時間の各時点での解熱症例比率の比較では，投与後 24 時間の時点で 6 歳以下が 28.4% と最も低く，16～64 歳の 44.0% よりも有意に低かった（$p<0.01$）．しかし投与後 48，72 時間の時点での解熱症例比率は各年齢群間で有意差はみられなかった（Table 3）．

3．ウイルス型と投薬後の解熱症例比率との関係

迅速診断の結果が A 型であった群と B 型であった群の両群間において oseltamivir 投与後 24 時間，48 時間，72 時間の時点での解熱症例比率に

平成15年 6 月20日

Table 3 The percentage of afebrile patients at 24, 48 and 72hr after the initial administration of oseltamivir in each age group

Age	at 24hr	at 48hr	at 72hr
≦ 6 yr	28.4% ┐**	83.6%	95.7%
7–15 yr	35.6% ┘	86.6%	97.7%
16–64 yr	44.0%	85.0%	98.6%
65 yr ≦	30.8%	80.8%	100 %
Total	38.4%	85.1%	97.9%

** p<0.01

Table 4 Relationship between type of influenza virus detected by rapid test and percentage of afebrile patients at 24, 48 and 72hr after the initial administration of oseltamivir

Type of influenza virus	at 24hr	at 48hr	at 72hr
Type A (n=396)	44.2%	88.1%	98.8%
Type B (n=142)	41.8%	82.8%	95.5%
			(NS)

有意な差を認めなかった（Table 4）.

4. 投与開始時間と投薬後の解熱症例比率との関係

インフルエンザ発症から oseltamivir 投与開始までの経過時間と同薬投与後 24, 48, 72 時間の時点における解熱症例比率との関係の検討では，投薬 24 時間後の解熱症例比率は，発症後 24 時間以内に oseltamivir を投与開始した群（42.8%）の方が，発症後 25〜48 時間に投与開始した群(27.5%)よりも有意に高かった（p＜0.001）．また投薬 48 時間後の解熱症例比率は，発症後投薬開始が早ければ早いほど（発症 24 時間以内：87.3%，25〜48 時間：82.0%，49 時間以降：72.1%)有意に高かった(p＜0.001)． 投薬 72 時間後の解熱症例比率は，発症後 49 時間以降に投薬を開始した群(93.0%）では 24 時間以内あるいは 25〜48 時間に投与開始した群（各々 97.9%，98.9%）よりも有意に低かった（p＜0.05)(Table 5).

Table 5 Relationship between the duration from onset of influenza to the initial administration, and percentage of afebrile patients at 24, 48 and 72hr after the initial administration of oseltamivir

Interval between onset of influenza and the initial administration of oseltamivir		percentage of afebrile patients		
		at 24hr	at 48hr	at 72hr
0–24 hr	(n=530)	42.8% ┐***	87.3% ┐*** ┐***	97.9% ┐*
25–48 hr	(n=192)	27.5% ┘	82.0% ┘*** ┘***	98.9% ┐*
49 hr–	(n=49)	34.9%	72.1%	93.0% ┘

* p<0.05 ** p<0.01

考 察

インフルエンザ治療における oseltamivir の有用性は，高齢者を除く成人においては無作為コントロール試験により多く報告されており，議論の余地はないと思われる[4)6)〜10)]．しかし小児ではまだ使用が認められてから時間が経っていないこともあり，有用性に関する報告は少なく，また高齢者における検討報告も少ない[11)]．従って小児から成人，高齢者までの全年齢を取り上げて，有効性と影響因子について検討した報告はほとんどみられない．本研究の参加医師は日本臨床内科医会に所属する家庭医，小児科医，内科医から成っており，5 カ月から 88 歳までの全年齢を対象として同一プロトコール，同一基準で研究を実施できた．

またわれわれは既にインターネットデータベースが，インフルエンザワクチンの有効性を検証するための前向き試験に有用であることを報告したが[12)13)]，今回はこの研究と同様のインターネットデータベースを使用して，全国各地の医療機関からデータを収集した．インフルエンザの流行には地域性があるが，全国各地の患者データをしかも極めて多数例収集することで概ね日本の全地域的，全年齢的な研究母集団を作ることができた．なおインターネットデータベースではセキュリティに十分配慮する必要があるが，従来のわれわれの研究と同様に二重に ID, パスワードを設定するなどのセキュリティ対策を施し，かつ患者の実名は登録せず，医療機関番号と患者の番号，イニシャル, 生年月日等で症例の登録や識別を行った．

抗インフルエンザ薬が導入された今日では，迅速診断でインフルエンザと診断された症例については抗インフルエンザ薬が使用されることがほと

んどであり，抗インフルエンザ薬を投与せずに対症療法で経過をみることはもはや人道的な見地からも困難になってきているため，本研究では抗インフルエンザ薬非投与群（対照群）との比較検討は実施しなかった．しかし，抗インフルエンザ薬導入前の成績ではインフルエンザにおける発熱期間は一般に3〜5日程度と考えられているため[14]，本研究において各年齢層の平均発熱期間が2.18〜2.57日であったことはいずれの年齢層とも抗インフルエンザ薬導入前よりも少なくとも1日前後の発熱期間の短縮は得られていると考えられ，Treanorら[6]，Nicholson[8]らの報告と一致する．また，高齢者についてのoseltamivirの有用性に関する国内のデータは現時点でほとんどないため，今回高齢者においてもoseltamivirの有用性を確認できたことは意義深いと考えられる．

この発熱期間を年齢層別に検討した今回の結果では，発熱期間は6歳以下の小児では65歳以上よりも有意に長く，学校入学前の幼児ではoseltamivirを使っても65歳以上の高齢者よりは若干(半日弱程度)発熱期間が長いと考えられた．またoseltamivir投与後24時間の時点で解熱が得られた症例の比率も16〜64歳よりも6歳以下では有意に低いことから，6歳以下の幼児ではoseltamivirを使用後解熱が得られるまでの時間も成人より若干長いことが示唆された．6歳以下で発熱期間や解熱が得られる時間がやや遷延する理由は明確には分からないが，低年齢になるほど最高体温が高いという結果も考え合わせると，この年齢層では過去にインフルエンザに罹患した経験が少なく，免疫力がまだ十分でないことと関係がある可能性が考えられる．

しかし，6歳以下を含めてoseltamivir投与48時間後の解熱症例比率は各年齢層間で有意差はないことから，6歳以下でもoseltamivirの臨床的な有用性には問題がないと思われた．

oseltamivirはノイラミニダーゼインヒビターであるため理論的にA型，B型インフルエンザの両方に効果があると考えられる．本研究の結果でも迅速診断法で判定されたA型インフルエンザとB型インフルエンザの症例間にタミフル投与後の解熱症例比率に有意差はなくA型，B型の違いはoseltamivirの効果にあまり影響しないと考えられ，三田村らの報告と一致した[11]．

oseltamivirはインフルエンザA，Bウイルスの増殖に必須のneuraminidase glycoproteinの強力かつ選択的な阻害剤であり，気道の細胞内部で増殖したインフルエンザウイルスが細胞外へ放出されるのを抑制することによって治療効果を発揮する．このためoseltamivirはインフルエンザウイルスに罹患後，なるべく早期に投与開始することが望ましいとされ，保険診療上48時間以内に投薬開始することとなっている．本研究の結果でも発症後24時間以内に投与した方が25〜48時間，49時間以降に投与開始するよりも24，48，72時間後の各時点で，解熱症例の比率が高いことが示され，投与開始時期が遅れると後々（72時間後）まで影響が残ると思われた．

今回の結果よりoseltamivirはインフルエンザA，Bウイルスに有効で，6歳以下では若干解熱開始が遅れる可能性はあるものの，投与48時間後には全年齢層で80%以上の症例で解熱が得られる優れた抗インフルエンザ薬と考えられた．しかし投与開始時期が遅れるとoseltamivir投与後48あるいは72時間後における解熱症例比率にまで影響することが考えられ，なるべく早期（48時間以内，できれば24時間以内)に投与開始するのが望ましいと考えられた．

謝辞：本研究の実施にご協力を賜りました日本臨床内科医会の後藤由夫会長と岐阜市医師会の佐久間芳三会長，およびご校閲をいただきました原土井病院臨床研究部長の池松秀之先生に深謝します．またデータ収集にご協力いただきました伊藤裕康，満岡　聰，鈴木竹一，砂川隆二，金沢英夫，島田紘一，友利博朗，近藤龍輔，茂松茂人，亀井三博，丹家元陽，玉井精雄，山本　純，長谷川和夫，中川彦人，小野辰也，近松徹也，石川　裕，藤巻健一，伊村文伯，井波静孝，境隆太郎，渡辺義信，橘　英郎，原田知行，福士道夫，関　透，中越大士，佐々木盛徳，川島久典，鈴木紀元，星島説夫，塩野　潔，伊藤周平の各先生に感謝します．

文　献

1）Noyola DE, Demmler GJ：Effect of rapid diagno-

平成15年6月20日

sis on management of Influenza A infections. Pediatr Infect Dis J 2000；19：303―7.
2）池松秀之，鍋島篤子，鍋島茂樹，角田恭治，前田尚康，鄭 湧，他：一般成人及び高齢者におけるインフルエンザ迅速診断キットの有用性についての検討．感染症誌 1999；73：1153―8.
3）川上千春，清水英明，渡邊寿美，七種美和子，宗村徹也，三田村敬子，他：イムノクロマトグラフィー法による A, B 型インフルエンザウイルス迅速キットの検討．感染症誌 2001；75：792―9.
4）柏木征三郎，工藤翔二，渡辺 彰，吉村 功：インフルエンザ感染症に対するリン酸 oseltamivir の有効性および安全性の検討．―プラセボを対照とした第 III 相二重盲検並行群間比較試験成績―．感染症誌 2000；74：1044―61.
5）松本慶蔵，工藤翔二，菅谷憲夫，鈴木 宏：ザナミビル治療に対する患者からの評価．―2000/2001 年インフルエンザシーズンにザナミビルを処方されたインフルエンザ患者調査―．感染症誌 2001；75：800―7.
6）Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, Pharm RB, Bettis R, Riff D, *et al.*：Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza. JAMA 2000；283：1016―24.
7）Gubareva LV, Kaiser GLV, Hayden FG：Influenza virus neuraminidase inhibitors. Lancet 2000；355：827―35.
8）Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus AD, Trottier S, Carpwicz O, Mercēr CH, *et al.*：Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza：a randomized controlled trial. Lancet 2000；355：1845―50.
9）McClellan K, Perry CM：Oseltamivir：a review of its use in influenza. Drugs 2001；61：263―83.
10）Hayden FG, Atmar RL, Schilling M, Johnson C, Poretz D, Paar D, *et al.*：Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza. N Engl J Med 1999；341：1336―43.
11）三田村敬子，菅谷憲夫，韮沢真理，新庄正宜，武内可尚：小児の A 型および B 型インフルエンザに対する oseltamivir の効果．感染症誌 2002；76：946―52.
12）河合直樹，岩城紀男，小松 真，佐藤家隆，秋本博，近藤邦夫，他：インフルエンザワクチン接種動向と有効性・安全性に関する前向き研究．日本医事新報 2001；4044：23―30.
13）河合直樹，岩城紀男，重松 武，佐藤家隆，川島崇，近藤邦夫，他：インターネットデータベースを利用したインフルエンザ全国多施設調査．日本医事新報 2002；4104：16―24.
14）渡辺 彰：インフルエンザの症候学と鑑別診断．臨床医 2000；26：17―20.

Effectiveness of Oseltamivir on Influenza and Influencing Factors：Age of Patients, Type of Influenza Virus and Timing of Initial Administration

Naoki KAWAI[1)], Norio IWAKI[1)], Takashi KAWASHIMA[1)], Ietaka SATOH[1)], Taizo TSUCHIMOTO[1)], Takeshi SHIGEMATSU[1)], Kunio KONDOH[1)], Tetsuya MAEDA[1)], Nobuo HIROTSU[1)], Osamu KUNISHIMA[1)] & Seizaburo KASHIWAGI [2)]

[1)]Japan Physicians Association, [2)]National Kyushu Medical Center

A multi-center open study using the internet was performed during the influenza season of 2001–2002 to evaluate the effectiveness of the anti-influenza agent, oseltamivir, on influenza in relation to：（1）age of patients；（2）type of influenza virus；and（3）timing of initial administration after the onset of the first symptoms of influenza.

The study comprised of 779 cases of influenza confirmed by rapid detection tests from 44 clinics in Japan. Patients consisted of 4 age groups, 0–6, 7–15, 16–64 and 65–85 years. All patients were administered oseltamivir within 24 hours, at 25–48 or after 48 hours from the onset of the first symptoms of influenza. Data collected from each age group were the highest body temperature and duration of fever（≧37.5℃）. The percentage of afebrile patients was calculated at 24, 48 and 72 hours after the initial administration；data were also evaluated by the type of influenza virus A and B.

The highest body temperature was higher with statistical significance as patients ' age decreased. The duration of febrile period（days）was significantly longer in 0–6 years（2.57±0.95）than in 65–85 years（2.18±0.93）. Evaluation of the percentage of afebrile patients revealed：the percentage at 24 hours was significantly lower in 0–6 years（28.4%）than in 16–64 years（44.0%）；the percentage at 48 and 72 hours showed similar results in each age group；the percentage at 48 and 72 hours was significantly higher when administered initially within 24 hours than over 48 hours after the onset of the first symptoms of influenza；the percentage at 24 and 48 hours was significantly higher when administered within 24 hours than at 25–48 hours；and the type of influenza virus did not affect the percentage.

In conclusion, effectiveness of oseltamivir seemed to be affected to an extent by the patients ' age and little by the type of influenza virus. Oseltamivir was more effective when administered as early as possible after the onset of the symptoms of influenza.

平成15年 6 月20日